

<https://helda.helsinki.fi>

---

## Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan diagnostiikka ja hoito koiralla - kirjallisuuskatsaus

Kupiainen, Varpu

2020-01-01

---

Kupiainen , V & Kilpinen , S 2020 , ' Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan diagnostiikka ja hoito koiralla - kirjallisuuskatsaus ' , Suomen eläinlääkärilehti , Vuosikerta. 126 , Nro 1 , Sivut 7-13 .

---

<http://hdl.handle.net/10138/325647>

---

unspecified  
publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

# Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan diagnostiikka ja hoito koiralla - kirjallisuuskatsaus

Diagnostics and treatment of canine hyperadrenocorticism – Review

## YHTEENVETO

Koirien lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminta (HAC) on melko yleinen, yleensä keski-ikäisten ja vanhojen koirien sairaus. Oireet voivat olla aluksi huomaamattomia ja ilmenevät yleensä hitaasti. Koska tietoisuus sairaudesta on lisääntynyt, sairastuneet koirat tutkitaan nykyään aikaisemmassa vaiheessa, jolloin koirilla on vähemmän ja lievempiä oireita kuin aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu. Alustava HAC-epäily perustuu esitietoihin, kliinisiin oireisiin ja laboratoriolöydöksiin. Diagnoosi varmistetaan seulonta- ja erottelukokeilla, jotka tehdään vasta, kun muut löydökset tukevat HAC-epäilyä. Diagnostinen kuvantaminen tukee diagnoosia ja on välttämätön leikkaushoitoa suunniteltaessa. HAC:n hoidosta ja sen hoitomuodoista tulee päättää yhdessä koiran omistajan kanssa hoidon kustannusten ja mahdollisten sivuvaikutusten vuoksi. Leikkaushoito voi olla parantava mutta perioperatiivinen kuolleisuus sekä aivolisäkkeen että lisämunuaisen poistossa on kohtalainen. Oireenmukainen lääkehoito voi pidentää koiran elinikää ja parantaa elämänlaatua, vaikka se ei olisi parantava. Hoitotavasta riippumatta HAC:n komplikaatiot on hoidettava oireenmukaisesti.

## SUMMARY

Canine hyperadrenocorticism (HAC) is a common disease usually affecting middle aged and older dogs. Clinical signs are often subtle and progress slowly. Because of heightened awareness of HAC, dogs are evaluated at earlier stages of disease development when clinical manifestations are more subtle, and the prevalence of clinical signs and physical findings is smaller than in studies published earlier. HAC is suspected on the basis of history, physical findings and results of routine laboratory tests. The diagnosis is confirmed with screening. Differentiating tests that are done only after HAC is clinically suspected. Diagnostic imaging helps to confirm the diagnosis and is mandatory when surgical approach is planned. Treatment and different treatment options should be done in cooperation with the owner, because treatment is expensive and can have adverse effects. Surgery can be curative, but both hypophysectomy and adrenalectomy can lead to moderate perioperative mortality. Palliative medical treatment of HAC can improve survival time and the quality of life of the dog, although it may not be curative. Complications associated with HAC are managed symptomatically regardless the treatment protocol.

## JOHDANTO

HAC:ssa glukokortikoidien tuotanto elimistössä on epätarkoituksenmukaisesti lisääntynyt. Harvey Cushing kuvasi oireyhtymän ihmisillä ensimmäisen kerran 1932. Sen esiintyvyys koiralla on 0,28 % ja sitä todetaan tavallisesti keski-ikäisillä ja vanhoilla koirilla.<sup>1</sup> 89 % sairastuneista koirista on yli 6-vuotiaita.<sup>2</sup>

Endogeeninen eli sisäsyntyinen HAC on joko aivolisäke- tai lisämunuaisperäistä. Keskimääräinen sairastumisikä aivolisäkeperäiseen HAC:hen (pituitary-dependent hyperadrenocorticism, PDH) on 10 vuotta ja lisämunuaiskuoren adenoomaan tai karsinomaan 11 vuotta.<sup>3,4</sup> HAC:lle alttiita rotuja ovat mäyräkoira, bichon frisé, kääpiö- ja toyvillakoira, bokseri sekä jotkin terrierirodut.<sup>1</sup>

Koirilla esiintyy myös syömisessä laukaisemaa ja ektooppista HAC:ta. Lisäksi hoitoperäinen eli iatrogeeninen hyperkortisolismi aiheuttaa samanlaisia oireita kuin endogeeninen HAC. Tämän takia on tärkeää selvittää HAC:n etiologia potilaskohtaisesti oikean hoitomuodon valitsemiseksi.

## ETIOLOGIA

### PDH

80–85 % koirien endogeenisista HAC-tapauksista johtuu PDH:sta.<sup>5</sup> PDH johtuu yleensä aivolisäkkeen adenooman tai hyvänlaatuisen liikakasvun aiheuttamasta ACTH:n liikaerityksestä. Aivolisäkkeen karsinomat ovat harvinaisia.<sup>6</sup>

### Lisämunuaisperäinen kuorikerroksen liikatoiminta

15–20 % endogeenisista HAC-tapauksista johtuu lisämunuaiskuoren toiminnallisesta adenoomasta tai karsinoomasta.<sup>7</sup> Lisämunuaiskuoren kasvaimet erittävät glukokortikoideja riippumatta aivolisäkkeen ACTH:n tuotannosta.<sup>7,8</sup> Kasvaimet voivat joskus erittää myös muita kortisolijohdannaisia, kuten desoksykortikosteronia ja aldosteronia.<sup>9</sup> Glukokortikoidien liikaeritys vähentää ACTH:n ja kortikotropiinia vapauttavan hormonin (CRH) erittymistä. Pitkittynyt ACTH:n erityksen väheneminen aiheuttaa muuttumattoman lisämunuaisen kuorikerroksen surkastumisen.<sup>7,8</sup>

Tavallisimmin löydös on yksittäinen kasvain, mutta kasvaimia voi olla myös molemmissa lisämunuaisissa.<sup>10</sup>

## YDINKOHDAT

- HAC on keski-ikäisten ja vanhojen koirien sairaus.
- Alustava HAC-epäily perustuu tyypillisiin oireisiin.
- Diagnoosi on varmistettava seulonta- ja erottelukokeilla.
- Hoitomuoto riippuu HAC:n etiologiasta ja mahdolliset komplikaatiot on hoidettava oireenmukaisesti.
- Oireenmukainen hoito voi pidentää koiran elinikää ja parantaa elämänlaatua, vaikkei se olisi parantava.

Käsikirjoitus tuli toimitukseen 28.3.2019.

### Syömisessä laukaisema lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminta (food-dependent hyperadrenocorticism, FDH)

FDH:n epäillään johtuvan lisämunuaisen kuorikerroksessa olevista ektooppisista hormonireseptoreista mahan inhibitooriselle polypeptidille (gastric inhibitory polypeptide, GIP).<sup>11</sup> GIP on glukoosista riippuvainen hormoni, jota erittyy normaalisti ohutsuolesta syömisessä yhteydessä nostamaan plasman insuliinitasoa. Ihmisillä ektooppiset lisämunuaisen kuorikerroksen GIP-hormonireseptorit aiheuttavat hyperkortisolemiata syömisestä jälkeen.<sup>12</sup> Galac ym.<sup>11</sup> totesivat, että FDH:tä sairastavalla koiralla kortisolipitoisuuden nousu syömisestä jälkeen pystytään estämään antamalla koiralle oktreotidia, joka estää GIP-hormonin vapautumisen.

### Ektooppisesta ACTH:n liikaerityksestä johtuva lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminta

Myös muut kuin aivolisäkkeen kasvaimet voivat erittää ACTH:ta, mikä johtaa HAC:hen. Aivolisäkkeestä riippumatonta ACTH:n erittymistä on todettu haiman ja maksan neuroendokriinisissa kasvaimissa, mutta tapaukset ovat harvinaisia koiralla.<sup>13,14</sup>

### Atyypinen lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminta (atypical hyperadrenocorticism, AHAC)

AHAC:ia epäillään silloin, kun koiralla on kliinisiä hyperkortisolemian oireita, mutta seulontakokeet eivät viittaa HAC:hen.<sup>15</sup> Oireiden on epäilty aiheutuvan lisämunuaisen epänormaalista sukupuolihormonien, kuten 17-hydroksyprogesteronin (17OHP), tuotannosta. Tutkimuksissa ei ole kuitenkaan pystytty osoittamaan, että plasman lisääntynyt 17OHP-pitoisuus aiheuttaisi tyypillisiä hyperkortisolemian oireita.<sup>15,16</sup> Frank ym.<sup>17</sup> totesivat, että AHAC:ia sairastavien koirien plasman kortisolipitoisuus ja lisämunuaisen koko olivat suuremmat kuin terveillä koirilla, mikä viittaa siihen, että AHAC:in kliiniset oireet voivat johtua hyperkortisolemiasta.

### Hoitoperäinen hyperkortisolismi

Hoitoperäinen eli iatrogeeninen hyperkortisolismi on melko tavallista.<sup>7</sup> Se johtuu pitkään, yleensä kuukausia jatkuneesta systeemisestä tai harvemmin paikallisesta glukokortikoidilääkityksestä.<sup>18</sup>

## DIAGNOSTIIKKA

American College of Veterinary Internal Medicine (ACVIM) on julkaissut suosituksen HAC:n diagnostiikasta.<sup>19</sup>

HAC-epäily perustuu tyypillisiin kliinisiin oireisiin ja laboratoriolöydöksiin, jotka on esitetty taulukoissa 1 ja 2.<sup>19</sup> Diagnoosi on varmistettava seulonta- ja erottelukokeilla, minkä lisäksi diagnostiset kuvantamislöydökset tukevat seulonta- ja erottelukokeiden löydöksiä. Diagnostista kuvantamista tarvitaan myös hoidon suunnitteluun ja HAC:n ennusteen asettamiseksi.<sup>19</sup>

### Kliiniset oireet

HAC:n oireet kehittyvät yleensä hitaasti useiden kuukausien aikana ja voivat olla aluksi vähäisiä.<sup>7,8</sup> Oireet johtuvat glukokortikoidien vaikutuksista kudoksiin, muiden hormonien tuotantoon ja immuunijärjestelmään tai kasvaimen tunkeutumisesta ympäröiviin kudoksiin.<sup>19</sup> Tavallisin oire on lisääntynyt juominen ja virtsaaminen, mutta kaikille koirille ei kehity samoja oireita. Joskus iho-oireet, kuten endokriininen karvanlähtö ja ihon kalsinoosi, voivat olla koiran ainoa oire.<sup>20</sup> Aivolisäkkeen kasvain voi aiheuttaa makrotuumorisyydrooman, jonka oireina ovat ruokahaluttomuus, tokkuraisuus, kehänkierto, kohtaukset ja

käytöksen muuttuminen.<sup>7,19</sup> Makrotuumorisidrooma ilmenee kuitenkin yleensä useita kuukausia tai vuosia HAC:n diagnoosin jälkeen ja aiheuttaa harvoin oireita HAC:n toteamisvaiheessa.<sup>19</sup>

Koska tietoisuus sairaudesta on lisääntynyt, sairastuneet koirat tutkitaan nykyään aikaisemmassa vaiheessa, jolloin koirilla on vähemmän ja lievempiä oireita kuin aikaisemmissa tutkimuksissa on todettu. Jatkotutkimuksia suositellaan kuitenkin vasta, kun koiralla todetaan vähintään yksi tavallisista HAC:n oireista tai insuliiniresistenssi diabetes, jolle ei löydy muuta altistavaa syytä.<sup>19</sup> Tämän lisäksi jatkotutkimuksia suositellaan, jos koiralla todetaan muun tutkimuksen yhteydessä uudismuodostuma lisämunuaisessa tai aivolisäkkeessä, vaikka koiralla ei ole tyyppisiä HAC:n oireita.<sup>19</sup>

### Seulontakokeet

Seulontakokeilla pyritään osoittamaan hyperkortisolemia tai hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin vähentynyt herkkyys glukokortikoidien negatiiviselle palautejärjestelmälle. Seulontaan käytetään useita kokeita, mutta niiden sensitiivisyydessä ja spesifisyydessä on suuria eroja.<sup>19</sup>

Virtsan kortisoli-kreatiniinisuhteen (UC:CR) määrittämistä voidaan käyttää HAC:n poissulkemiseen, jos tulos on viiterajoissa, mutta kokeen huonon spesifisyyden vuoksi HAC-epäily pitää varmistaa lisäkokeilla.<sup>8,19</sup> Kokeen sensitiivisyyden ja spesifisyyden parantamiseksi suositellaan tutkittavaksi kaksi virtsanäytettä, jotka kerätään aamuisin kotona joko ennen eläinlääkärin vastaanotolle tuloa tai vähintään 2 päivää eläinlääkärin vastaanotolla käynnin jälkeen.<sup>21</sup>

Seulontakokeena suositellaan käytettäväksi pieniannoksista deksametasoni-suppressiokoe (LDDS-koe), paitsi jos epäillään hoitoperäistä hyperkortisolismia, jolloin seulontakokeena käytetään ACTH-stimulaatiokoea. LDDS-kokeella pyritään osoittamaan hypofyyssi-aivolisäke-lisämunuaisakselin pienentynyt herkkyys glukokortikoidien negatiiviselle palautejärjestelmälle. Kokeessa määritetään ensin plasman kortisolipitoisuus, minkä jälkeen koiralle annetaan deksametasonia 0,01 mg/kg suonensisäisesti. Plasman kortisolipitoisuus määritetään uudelleen 4 ja 8 tunnin kuluttua. Terveillä koirilla deksametasoni jarruttaa nopeasti lisämunuaisen kortisolin tuotantoa ja plasman kortisoli-

pitoisuus pysyy pienenä yli 8 tunnin ajan. Jos kortisolipitoisuus on yli viitearvon 8 tunnin kuluttua, tulos viittaa HAC:hen.<sup>8</sup> Myös käänteinen kuvio eli kohonnut kortisolipitoisuus vain 4 tunnin jälkeen, voi viitata HAC:hen ja tyyppisemmin PDH:hon, jolloin diagnoosin varmistamiseksi suositellaan lisätutkimuksia, kuten aivolisäkkeen kuvantamista.<sup>19,22</sup> LDDS-kokeen sensitiivisyys on 85–100 % mutta spesifisyys vain 44–73 %.<sup>23,24</sup> Maksan CYP3A4-entsyymijärjestelmän aktiivisuutta lisäävät tekijät, kuten fenobarbitaali, voivat vaikeuttaa LDDS-kokeen tulkintaa, koska deksametasoni metaboloituu CYP3A4-entsyymijärjestelmän kautta.<sup>25</sup>

ACTH-stimulaatiokokeella arvioidaan lisämunuaisen kuorikerroksen kortisolin tuotantokapasiteettia. Hoitoperäisen hyperkortisolismin seulonnan lisäksi sitä käytetään yleisesti HAC:n lääkkeellisen hoidon seurannassa. Kokeessa määritetään ensin plasman kortisolipitoisuus, minkä jälkeen koiralle annetaan 5 µg/kg mutta korkeintaan 250 µg lyhytvaikutteista tetrakosaktidia tai kosintropiinia suonensisäisesti ja plasman kortisolipitoisuus määritetään uudelleen 60 minuutin kuluttua.<sup>19</sup> Myös pitkävaikutteista (depot) tetrakosaktidia voidaan käyttää annoksella 5 µg/kg mutta vähintään 100 µg tai 250 µg lihaksensisäisesti.<sup>26,27</sup> Pitkävaikutteista tetrakosaktidia käytettäessä plasman kortisolipitoisuus pitäisi määrittää 3 tuntia stimulaation jälkeen epäiltäessä HAC:ta ja 60 minuuttia stimulaation jälkeen epäiltäessä hypoadrenokortisismia.<sup>27</sup> Jos pitkävaikutteista tetrakosaktidia käytetään, se on annettava aina lihaksensisäisesti.<sup>19</sup> Kaikki glukokortikoidit, progestageenit ja ketokonatsoli alentavat hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin herkkyyttä ACTH:lle ja voivat vaikuttaa koetulokseen, mutta fenobarbitaalilääkityksen ei tiedetä vaikuttavan kokeeseen.<sup>19</sup>

Laajennettua ACTH-stimulaatiokoea, jossa mitataan plasman kortisolipitoisuuden lisäksi plasman 17-OHP-pitoisuutta tai muita kortisolin esiasteita ja sukupuolihormoneita, käytetään epäiltäessä AHAC:ia.<sup>28</sup> Koea suositellaan käytettäväksi vain, jos kliiniset oireet viittaavat HAC:hen, mutta plasman kortisolipitoisuudet ovat normaalit seulontakokeessa.<sup>19,29</sup> Kokeen spesifisyys on kuitenkin huono.<sup>29</sup> Jos oireet ovat lieviä, on suositeltavampaa testata koira uudelleen jonkin ajan kuluttua endogeenisen HAC:n varalta.<sup>19</sup>

Yksittäisellä plasman kortisolipitoi-

suuden mittaamisella ei ole diagnostista arvoa, koska ACTH:n sysäyksittäinen erittyminen aiheuttaa vaihtelua plasman kortisolipitoisuuksissa.<sup>30</sup> Lisäksi muut vakavat sairaudet vaikuttavat veren kortisolipitoisuuteen, minkä takia ne tulisi hoitaa ja kroonisten sairauksien tulisi olla hyvässä hoitotasapainossa, ennen seulontakokeiden tekemistä.<sup>8,19</sup>

Verikokeet voidaan ottaa mihin vuorokauden aikaan tahansa ja paasto on suositeltavaa kokeiden aikana. Plasma tai seerumi tulisi erotella tunnin sisällä näytteenotosta, säilyttää kylmässä ja lähettää laboratorioon vuorokauden sisällä.<sup>19</sup> Koetulosten tulkinnassa tulee käyttää kunkin laboratorion määrittelemiä viitearvoja, koska kortisolipitoisuudet vaihtelevat eri menetelmien ja jopa eri laboratorioden käyttämien samojen menetelmien välillä.<sup>19</sup> Eläinlääkäriasemien omissa laboratorioissa käytettyjen laitteiden kortisolin määritysmenetelmistä ei ole julkaistua vertaisarvioitua tietoa.<sup>19</sup> European Society of Veterinary Endocrinology (ESVE) tarjoaa laboratorioille mahdollisuutta osallistua European Veterinary Endocrine Quality Assurance Scheme (EVE-QAS) -laaduntarkkailuohjelmaan, jonka avulla laboratoriot voivat seurata ja parantaa kortisolimääryksiensä tarkkuutta.<sup>31</sup>

### Erottelukokeet

Erottelukokeilla pyritään erottamaan PDH lisämunuaisperäisestä HAC:sta ja niitä käytetään vasta, kun seulontakokeen tulos tukee HAC-epäilyä.<sup>19</sup>

Plasman ACTH-pitoisuuden määrittäminen pidetään tarkimpana ja suositeltavimpana erottelukokeena.<sup>19</sup> Plasman ACTH-pitoisuudet eivät eroa terveillä ja PDH:ta sairastavilla koirilla, mutta lisämunuaisperäisessä HAC:ssa plasman ACTH-pitoisuus on alle viiterajan.<sup>19</sup> Kokeen spesifisyys on hyvä mutta sensitiivisyys vaihtelee eri menetelmien välillä ja näytteen oikea käsittely on tärkeää kokeen onnistumisen kannalta.<sup>19</sup> Näyte kerätään viilennettyyn putkeen, erotellaan nopeasti, jäädytetään ja säilytetään lähetyksen ajan jäädytettynä, etteivät plasman proteaasit ehdi pilkkoa ACTH:ta.<sup>32</sup>

LDDS-koea voidaan käyttää myös erottelukokeena. Jos plasman kortisolipitoisuus on deksametasonin annon jälkeen yli viitearvon 8 tunnin kuluttua, tulos viittaa HAC:hen. Jos tämän lisäksi plasman kortisolipitoisuus on 4 tunnin kuluttua

## TAULUKKO 1 TABLE

Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan kliiniset oireet koiralla sairauden toteamishetkellä. (Sovellettu ACVIM konsensusjulkaisusta).<sup>19</sup>

Clinical manifestations of canine hyperadrenocorticism at the time of initial presentation. (applied from ACVIM consensus statement).<sup>19</sup>

Tavallinen Common	Harvinaisempi Less common	Harvinainen Uncommon
Lisääntynyt juominen ja virtsaaminen Polydipsia and polyuria	Uneliaisuus Lethargy	Mustelmat Bruising
Lisääntynyt ruokahalu Polyphagia	Ihon tummuminen Hyperpigmentation	Veritulppa Thromboembolism
Läähätys Panting	Mustapäät Comedones	Nivelsiteen repeämä Ligament rupture
Laajentunut vatsaontelo Abdominal distension	Märkäinen ihotulehdus Pyoderma	Kasvohermohalvaus Facial nerve paralysis
Endokriininen karvanähtö Endocrine alopecia	Ihon oheneminen Thin skin	Ihon kalsinoosi Calcinosis cutis
Hepatomegalia Hepatomegaly	Huono karvan uudelleenkasvu Poor hair regrowth	Pseudomyotonia Pseudomyotonia
Lihashyökkös Muscle weakness	Virtsankarkailu Urinary incontinence	Kivesten surkastuminen Testicular atrophy
Lihaskato Muscle wasting	Insuliini-resistentti sokeritauti Insulin-resistant diabetes mellitus	Pysyvä anestrus Persistent anestrus
Kohonnut verenpaine Systemic hypertension		

alle viitearvon tai alle 50 % lähtötasosta tai 8 tunnin kuluttua alle 50 % lähtötasosta, tulos viittaa PDH:hon.<sup>33</sup>

Ristiriitaiset tulokset saman koiran seulonta- ja erottelukokeissa voivat johtua ACTH:n sykäyksittäisestä erittymisestä, käytetyn menetelmän heikosta sensitiivisyydestä tai näytteen käsittelyvirheestä. Lisäksi koiralla voi esiintyä yhtä aikaa PDH ja lisämunuaisperäinen kuorikerroksen liikatoiminta. Jos koetulokset ovat ristiriitaisia, diagnoosi pitää varmistaa diagnostisella kuvantamisella.<sup>19</sup>

Ektooppisesta ACTH:n liikaerityksestä johtuvaa HAC:ta epäillään, jos koiralla todetaan lisääntynyt plasman ACTH- ja kortisolipitoisuus, joka ei vähene deksametasonilla, eikä koiralla todeta kasvainta aivolisäkkeessä, mutta todetaan neuroendokriininen kasvain jossain muualla elimistössä. Varma diagnoosi ektooppisesta liikaerityksestä voidaan tehdä vain, jos ACTH:n liikaeritys jatkuu aivolisäkkeen onnistuneen kirurgisen poiston jälkeen.<sup>13</sup>

### Diagnostinen kuvantaminen

Kuvantamistutkimukset tukevat seulonta- ja erottelukokeiden löydöksiä ja ovat välttä-

mättömiä leikkaushoidon suunnittelussa.<sup>19</sup>

Lisämunuaisia voidaan tutkia ultraäänellä, tietokonetomografialla ja magneettikuvauksella. PDH:ssa lisämunuaiset ovat yleensä symmetriset ja suurentuneet tai normaalin kokoiset.<sup>34,35</sup> Lisämunuaisperäisessä HAC:ssa toinen lisämunuainen on yleensä suurentunut ja sen normaali muoto on kadonnut ja kudoksen kaikuisuus on heterogeeninen. Vastakkainen, normaali lisämunuainen, voi olla surkastunut mutta myös normaalin kokoinen.<sup>10,35</sup> Yli 2 cm:n halkaisija, kasvaimen tunkeutuminen viereiseen laskimoon tai metastasit muualla elimistössä viittaavat yleensä karsinomaan.<sup>23,35</sup>

Aivolisäkkeen kuvantamiseen käytetään tietokonetomografiaa tai magneettikuvausta. Aivolisäkkeen koko voidaan mitata aivolisäkkeen keskikohdasta otetusta poikkaisesta kuvantamisviipaleesta ja sitä voidaan verrata aivojen tilavuuteen, jolloin saatu suhdeluku (P/ B ratio) on yleensä suurempi PDH:ssa kuin terveillä koirilla.<sup>36</sup> Hyvin pienten kasvainten kuvantamiseen voidaan käyttää apuna dynaamista varjoaine-tietokonetomografiaa, jossa verenkierron muutokset aivolisäkkeen eri osissa

voivat viitata kasvaimen aiheuttamaan kompressioon.<sup>37</sup>

Aivolisäkkeen kuvantamista suositellaan aina, kun koiralla on makrotuumorisyyndrooman oireita tai suunnitellaan kasvaimen leikkauksellista poistoa tai, jos koiralla on todettu lisämunuaiskuoren kasvain, mutta muut löydökset eivät tue lisämunuaisperäistä HAC:ta.<sup>19</sup>

### HOITO

HAC:n hoito ja ennuste riippuvat sairauden etiologiasta. Hoitotavasta tulisi päättää yhdessä omistajan kanssa kunkin hoidon riskit ja kustannukset huomioon ottaen. Plasman kortisolipitoisuuden väheneminen hoidon aikana voi pahentaa koiralla olevien muiden samanaikaisten sairauksien kuten atopian tai nivelrikon oireita.<sup>8</sup>

HAC:n komplikaatiot on hoidettava oireenmukaisesti riippumatta HAC:n hoitomuodosta. Tavallisimpia komplikaatioita ovat kohonnut verenpaine, insuliiniresistentti sokeritauti, veritulppa, virtsatietulehdus, munuaisaltaiden tulehdus, virtsakivet, proteinuria, sappirakon mukosele ja makrotuumorisyyndrooma.<sup>8,38-43</sup>



## TAULUKKO 2 TABLE

Lisämunuaisen kuorikerroksen liikatoiminnan tyypilliset laboratoriolöydökset koiralla. (Sovellettu ACVIM-konsensuksen julkaisusta).<sup>19</sup>

Common laboratory abnormalities in canine hyperadrenocorticism. (applied from ACVIM consensus statement).<sup>19</sup>

Hematologia Hematology	Plasman Biokemia Plasma Biochemistry Panel	Virtsatutkimus Urinalysis
Neutrofilia Neutrophilia	Kohonnut alkaliinifosfaasipitoisuus Increased alkaline phosphatase	Hypostenuria Hypostenuria
Lymfopenia Lymphopenia	Kohonnut alaniini- aminotransferraasipitoisuus Increased alanine aminotransferase	Proteinuria Proteinuria
Eosinopenia Eosinopenia	Hyperkolesterolemia Hypercholesterolemia	
Trombocytoosi Thrombocytosis	Hypertriglyseridemia Hypertriglyceridemia	
Lievä erytrocytoosi Mild erythrocytosis	Hyperglykemia Hyperglycemia	

### PDH:n lääkkeellinen hoito

Trilostaani on tällä hetkellä ainoa myyntiluvallinen lääke koirien aivolisäke- ja lisämunuaisperäisen HAC:n hoitoon Suomessa. Trilostaani estää valikoivasti ja palautuvasti entsyymijärjestelmän 3-beetahydroksisteroididehydrogenaasia ja ehkäisee kortisolin, kortikosteronin ja aldosteronin tuotantoa. Trilostaanilääkitys on elinikäinen eikä paranna koiraa, mutta voi pidentää koiran elinikää ja parantaa elämänlaatua.<sup>44</sup> Lääkityksellä pystytään kontrolloimaan oireita yli 90 %:lla PDH:ta sairastavista koirista.<sup>3,45</sup> Keskimääräinen elinikä trilostaanihoidon aloittamisen jälkeen on 708 päivää.<sup>3,45</sup>

Tyypilliset oireet, kuten lisääntynyt veden juominen ja ruokahalu, helpottavat nopeasti, kun plasman kortisolipitoisuus normalisoituu. Iho-oireiden paraneminen voi kestää jopa 3 kuukautta, eivätkä kaikki oireet, kuten ihon kalsinoosi, myotonia, kohonnut verenpaine tai proteinuria, välttämättä parane kokonaan hoidon aikana.<sup>46-48</sup>

Valmisteyhteenvedon suosittelema aloitusannos on 2 mg/ kg suun kautta kerran vuorokaudessa, minkä jälkeen annostasoa säädetään kliinisten oireiden, kuten vuorokaudessa juodun veden määrän ja ruokahalun sekä ACTH-stimulaatiokokeen perusteella. ACTH-stimulaatiokoe suositellaan ennen hoidon aloittamista, 10 vuorokautta, 4 viikkoa ja 12 viikkoa hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen 3 kuukauden välein sekä aina annostuksen muuttamisen jälkeen. ACTH-stimulaatiokoe suositellaan tehtä-

väksi 4–6 tuntia lääkkeen annon jälkeen ja se tulisi aloittaa aina samaan aikaan trilostaanin annostelun jälkeen, jotta tuloksia voidaan pitää verrannollisina.<sup>49</sup>

HAC:n kliiniset oireet vähenevät todennäköisemmin, jos trilostaani annetaan 12 tunnin välein.<sup>50</sup> Tämä voi johtua siitä, että trilostaanin vaikutus plasman kortisolipitoisuuteen alkaa vähentyä jo 8–9 tuntia lääkkeen annon jälkeen.<sup>47</sup> Lisäksi vuorokaudessa tarvittava kokonaismäärä on yleensä pienempi kahdesti päivässä annolla, jolloin sivuvaikutukset vähenevät.<sup>47,51</sup> Suositeltu aloitusannos 12 tunnin välein annettuna on 1–2 mg/ kg.<sup>8</sup> Joskus kliinisten oireiden hallinta voi vaatia lääkitystä 8 tunnin välein.<sup>51</sup>

Vaikka ACTH-stimulaatiokoea suositellaan trilostaanilääkityksen seurantaan, koetta ei ole validoitu tähän tarkoitukseen eikä kliinisten oireiden paraneminen aina korreloi ACTH-stimulaatiokokeen tulosten kanssa.<sup>52</sup> Macfarlanen ym.<sup>53</sup> mukaan plasman kortisolipitoisuus ennen ja jälkeen trilostaanilääkitystä korreloi ACTH-stimulaatiokoea paremmin HAC:n kliinisten oireiden lieventymisen kanssa. Oireiden lieventymistä seurattiin omistajille tehdyn kyselykaavakkeen avulla.<sup>53</sup> Kyseessä on kuitenkin yksittäinen tutkimus, ja menetelmä vaatii vielä lisätutkimuksia.

Trilostaanilääkityksen hoitotasapainoa tulee monitoroida kliinisten oireiden vähenemisen avulla. ACTH-stimulaatiokokeen avulla seurataan, ettei trilostaanin annos ole liian suuri ja aiheuta hypoadrenokortismia.

Trilostaanin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat heikkous, uneliaisuus, huonontunut ruokahalu, oksentelu ja ripuli. Sivuvaikutukset on erotettava hypoadrenokortismista ACTH-stimulaatiokokeella. Trilostaanilääkitys voi aiheuttaa myös hypoaldosteronismia.<sup>54</sup> Jos haittavaikutusten epäillään johtuvan hypoaldosteronismista, vaikka elektrolyyttipitoisuudet ovat normaalit, suositellaan plasman aldosteronipitoisuuden mittaamista 30 minuuttia ACTH-stimulaatiokokeen jälkeen, jolloin sen pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan.<sup>54</sup>

Haittavaikutukset ovat yleensä lieviä mutta myös äkkikuolemia on raportoitu. Haittavaikutuksia todetaan 25–40 %:lla lääkityistä koirista.<sup>45,50,55</sup> Trilostaanin aiheuttama lisämunuaisen lama voi myös pitkittyä ja hyvin harvoin jäädä pysyväksi, minkä lisäksi trilostaani voi aiheuttaa lisämunuaiskuoren nekroosia.<sup>56,57</sup>

### Aivolisäkkeen poisto

Aivolisäkkeen kirurginen poisto on ainoa PDH:n parantava hoito ja sädehoidon lisäksi ainoa hoito, jolla voidaan vähentää makrotuumorisynrooman oireita.<sup>58</sup> Aivolisäkkeen poisto tehdään mikrokirurgisena toimenpiteenä kitaluun läpi. Keskimääräinen elinikä aivolisäkkeen poiston jälkeen on 781 päivää, ja 80 % koirista on oireetomia HAC:n suhteen vielä 2 vuotta leikkauksen jälkeen.<sup>59,60</sup> Aivolisäkkeen suuri koko, paksu kitaluu, korkea UC:CR, plasman suuri alfa-melanosyyttejä stimuloivan hormonin pitoisuus ennen leikkausta sekä aivolisäkekasvaimen muuntogeneeni 1:n

(pituitary tumour transforming gene 1, PTTG1) korkea ilmentyminen kasvaimen mRNA:ssa lisäävät HAC:n uusimisriskiä aivolisäkkeen poiston jälkeen.<sup>61,62</sup> Leikkauskomplikaatioiden aiheuttama kuolleisuus 4 viikon sisällä leikkauksesta on 9 %.<sup>60</sup>

Aivolisäkkeen poisto aiheuttaa koiralle hypokortisolemiaa, hypotyreoosia, sentraalista diabetes insipidusta ja kuiva-silmäisyyttä, minkä takia koira tarvitsee aluksi korvaushoitona kortisonia, tyreksiiniä, arginiini-vasopressiiniä (AVP) synteettistä korvaushoitoa desmopressiiniä ja keinokyyneleitä, joista kortisoni- ja tyreksiinikorvaushoito on elinikäinen. Eliministö muodostaa vähitellen uusia aksoneita poistetun neurohypofyyisin tilalle, joiden kautta AVP:ta vapautuu uudelleen verenkiertoon, jos sitä tuottavia soluja on jäänyt jäljelle. Tämän takia desmopressiini voidaan yleensä jättää kokonaan pois jo 2 viikon jälkeen. Osalla koirista sentraalinen diabetes insipidus voi pitkittyä ja 10 %:lla jäädä pysyväksi. Myös kyynerelitys palautuu yleensä vähitellen normaaliksi. Plasman kortisoli- ja tyreksiinipitoisuutta suositellaan seuraamaan 4–6 kuukauden välein leikkauksen jälkeen korvaushoidosta riippumatta.<sup>8,60</sup>

## Sädehoito

Sädehoito on vaihtoehto silloin, kun aivolisäkekasvain on niin suuri, että aivolisäkkeen täydellinen poisto kirurgisesti ei ole mahdollista. Sädehoidon tarkoitus on pienentää kasvainta ja vähentää kliinisiä oireita. Samalla sädehoidon tulisi kuitenkin olla hyvin siedettyä ja aiheuttaa mahdollisimman vähän tuhoa terveille kudoksille.

Sädehoito vähentää neurologisia oireita lähes kaikilla hoidetuilla koirilla ja oireet häviävät yleensä viimeistään 4 kuukautta hoidon antamisesta.<sup>63</sup> Kasvain pienenee vielä useita kuukausia hoidon jälkeen ja voi pysyä pienenä jopa 20 kuukautta.<sup>64</sup> Neurologiset oireet voivat kuitenkin uusia, vaikka aivolisäkkeessä ei todettaisi kasvaimen uusiutumista, jolloin oireet johtuvat sädehoidon aiheuttamasta verenvuodosta aivolisäkkeessä.<sup>65</sup> Vaikka neurologiset oireet häviävät, hoidettavat koirat tarvitsevat usein lääkehoitoa hyperkortisolemiaan useita kuukausia sädehoidon jälkeen. Osalla koirista hyperkortisolemia jää pysyväksi.<sup>63–65</sup> Akuutit haittavaikutukset ovat harvinaisia. Tyypillisimpiä haittavaikutuksia ovat iho- ja karvamuutokset sädehoito-

alueella.<sup>64</sup> Hitaasti ilmeneviä haittoja ovat välikorvan tulehdus sekä lihassurkastuman eteneminen.<sup>64,65</sup>

Tätä artikkelia kirjoitettaessa sädehoitoa ei ole Suomessa saatavilla eläimille. Koiria voi lähettää sädehoitoon muun muassa Hollantiin, Sveitsiin ja Saksaan.

## Lisämunuaisperäisen HAC:n hoito lisämunuaisen poistolla

Lisämunuaisperäisen HAC:n parantava hoito on kasvaimen sisältävän lisämunuaisen kirurginen poisto. Leikkausta ei suositella, jos kasvain on lähettänyt etäpesäkkeitä mutta muuten kasvaintyyppi ei vaikuta pitkäaikaisennusteeseen poiston jälkeen.<sup>66,67</sup> Keskimääräinen elinikä lisämunuaisen poiston jälkeen on noin 2 vuotta, mutta osa koirista voi elää yli 4 vuotta poiston jälkeen.<sup>66</sup>

Lisämunuaisen poiston perioperatiivinen kuolleisuus on jopa 25 %.<sup>66</sup> Vatsaontelontähystyksellä tehtävällä poistolla kuolleisuus on jonkin verran pienempi.<sup>66,67</sup> Perioperatiivinen kuolleisuus lisääntyy, jos kasvaimen halkaisija on yli 5 cm, kasvain on tunkeutunut takaonttolaskimossa yli maksan hilusalueen tai koiralla on metabolinen asidoosi tai akuutti lisämunuaisen verenvuoto leikkauksen yhteydessä.<sup>66–68</sup>

Hyperkortisolemia lisää leikkauskomplikaatioiden riskiä, koska se lisää veren hyytymistäipumusta, nostaa verenpainetta, heikentää koiran puolustuskykyä ja hidastaa haavan paranemista hyperkortisolemian kudosvaikutusten takia.<sup>8</sup> Leikkauksen aikaista kuolleisuutta lisäävät verensiirtoa vaativa verenvuoto tai samanaikainen munuaisen poisto. Leikkauksen jälkeistä kuolleisuutta lisääviä komplikaatioita ovat yleistynyt suonensisäinen hyytyminen (DIC), haimatulehdus, keuhkoveritulppa, akuutti munuaisten vajaatoiminta, matala verenpaine ja hapen puute.<sup>66,69,70</sup>

Kasvaimen poisto aiheuttaa ohimenevää hypokortisolemiaa ja mahdollisesti myös hypoaldosteronismia, minkä takia koiralle on annettava glukokortikoidikorvaushoitoa leikkauksen aikana ja sen jälkeen sekä tarvittaessa mineralokortikoidikorvaushoitoa leikkauksen jälkeen.<sup>71</sup> Vaihtoehtoisesti koiralle voidaan tehdä ACTH-stimulaatiokoe 6–8 tuntia leikkauksen jälkeen, jolloin plasman pieni kortisolipitoisuus viittaa siihen, että kasvainkudos on saatu poistettua kokonaan ja koira tarvitsee glukokortikoidili-

sää.<sup>8</sup> Mineralokortikoidilääkitys aloitetaan leikkauksen jälkeen, jos koiralla todetaan vakava hyponatremia tai hyperkalemia tai, jos lievemmät elektrolyyttimuutokset jatkuvat yli 72 tuntia.<sup>8</sup> Molemmat lääkeytykset voidaan yleensä lopettaa asteittain muutamassa viikossa.<sup>8,71</sup>

## Lisämunuaisperäisen HAC:n lääkkeellinen hoito

Jollei kasvaimen kirurginen poisto ole mahdollista, voidaan lisämunuaisperäistä HAC:ta hoitaa palliatiivisesti mitotaanilla tai trilostaanilla, jota käytetään samalla protokollalla kuin PDH:n hoidossa. Keskimääräinen elinikä lääkityksen aloittamisen jälkeen on 420 vuorokautta riippumatta siitä, käytetäänkö lääkityksenä trilostaania vai mitotaania, ja molemmat lääkkeet vähentävät yhtä tehokkaasti HAC:n kliinisiä oireita.<sup>45</sup> Lääkityksellä saavutettu eliniän odote kuitenkin lyhenee selvästi, jos kasvain on lähettänyt etäpesäkkeitä, vaikka etäpesäkkeiden määrä ja koko voivat pienentyä mitotaanilääkityksellä.<sup>4,72</sup>

Ennen trilostaanin tuloa markkinoille HAC:n hoitoon käytettiin mitotaania. Mitotaani on klorinoitu hiilivety, joka on adrenokortikolyttinen ja aiheuttaa valikoivasti lisämunuaisen kuorikerroksen glukokortikoideja ja androgeeneja tuottavien zona fasciculata - ja zona reticularis -kuorikerrosten nekroosia.<sup>8,73</sup> Mitotaania on pidetty tehokkaana varsinkin lisämunuaiskuoren kasvaimien hoidossa, koska se vaikuttaa suoraan lisämunuaisen kuorikerrokseen. Lisämunuaiskuoren kasvaimien hoidossa mitotaania käytetään yleensä ablatiivisella protokollalla, jonka tavoitteena on glukokortikoideja tuottavan kuorikerroksen tuhoaminen. Ablatiivisella protokollalla koira tarvitsee jatkuvan mitotaanilääkityksen lisäksi glukokortikoidilisää fysiologisella annoksella.<sup>72</sup>

Mitotaanilääkityksen haittavaikutukset voivat johtua suorasta mitotaanitoksisuudesta, hypokortisolemiasta tai hypoaldosteronismista. Mitotaani voi myös tuhota lisämunuaiskuoren palautumattomasti ja aiheuttaa pysyvän hypoaldosteronismin.<sup>72</sup> Käytetystä lääkityspotkollasta riippuen haittavaikutuksia ilmenee 25–60 %:lla hoidetuista koirista.<sup>72</sup> Tyypillisiä haittoja ovat ruokahaluttomuus, oksentelu, heikkous, ripuli ja ataksia. Mitotaanilääkitys voi aiheuttaa myös neurologisia oireita, jotka häviävät yleensä muutamassa tun-

nissa lääkityksen lopettamisen jälkeen.<sup>72</sup>

Koska trilostaanilääkityksellä on vähemmän sivuvaikutuksia, sen käyttö on suositeltavampaa lisämunuaisperäisen HAC:n hoidossa.<sup>3,45</sup>

## FDH:n ja hoitoperäisen hyperkortisolismin hoito

FDH:n kliinisiä oireita pystytään kontrolloimaan ennen ruokailua annetulla trilostaani- tai oktreotidi-lääkityksellä, joka estää GIP-hormonin vapautumista.<sup>11</sup> Hoitoperäisen hyperkortisolismin hoitona on kortisonilääkityksen asteittainen lopetus.

## LÄHDEKIRJALLISUUS

- O'Neill DG, Scudder C, Faire JM, Church DB, McGreevy PD, Thomson PC ym. Epidemiology of hyperadrenocorticism among 210,824 dogs attending primary-care veterinary practices in the UK from 2009 to 2014. *J Small Anim Pract.* 2016;57:365-73.
- Ling GV, Stabenfeldt GH, Comer KM, Gribble DH, Schechter RD. Canine hyperadrenocorticism: pretreatment clinical and laboratory evaluation of 117 cases. *J Am Vet Med Assoc.* 1979;174:1211-5.
- Barker E, Campbell S, Tebb A, Neiger R, Herrtage M, Reid S ym. A comparison of the survival times of dogs treated with mitotane or trilostane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet intern Med.* 2005;19:810-5.
- Helm JR, McLauchlan G, Boden LA, Frowde PE, Collings AJ, Tebb AJ ym. A Comparison of Factors that Influence Survival in Dogs with Adrenal-Dependent Hyperadrenocorticism Treated with Mitotane or Trilostane. *J Vet Intern Med.* 2011;25:251-60.
- Feldman EC. Distinguishing dogs with functioning adrenocortical tumors from dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 1983;183:195-200.
- Jones TC, Hunt RD, King NW. Veterinary pathology. 6. painos. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997.
- Péres-Alenza D, Melián C. Hyperadrenocorticism in dogs. Kirjassa Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary internal medicine : diseases of the dog and cat. 8. painos. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders; 2017, 1795-810.
- Behrend EN. Canine Hyperadrenocorticism. Kirjassa Canine and feline endocrinology. 4. painos. Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, toim. St. Louis: W B Saunders; 2015, 377-451.
- Machida T, Uchida E, Matsuda K, Hirayama K, Yoshii K, Takiguchi M ym. Aldosterone-, corticosterone- and cortisol-secreting adrenocortical carcinoma in a dog: case report. *J Vet Med Sci.* 2008;70:317-20.
- Hoerauf A, Reusch C. Ultrasonographic Characteristics of Both Adrenal Glands in 15 Dogs with Functional Adrenocortical Tumors. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35:193-9.
- Galac S, Kars VJ, Voorhout G, Mol JA, Kooistra HS. ACTH-independent hyperadrenocorticism due to food-dependent hypercortisolemia in a dog: A case report. *Vet J.* 2008;177:141-3.
- Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev.* 2001;22:75-110.
- Galac S, Kooistra H, Voorhout G, Van den Ingh T, Mol J, Van den Berg G ym. Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest Anim Endocrinol.* 2005;28:338-48.
- Churcher RK. Hepatic carcinoid, hypercortisolism and hypokalaemia in a dog. *Aust Vet J.* 1999;77:641-5.
- Behrend EN, Kennis R. Atypical Cushing's syndrome in dogs: arguments for and against. *Vet Clin N Am Small Anim Pract.* 2010;40:285-96.
- Behrend EN, Kemppainen RJ, Boozer AL, Whitley EM, Smith AN, Busch KA. Serum 17-a-hydroxyprogesterone and corticosterone concentrations in dogs with nonadrenal neoplasia and dogs with suspected hyperadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227:1762-7.
- Frank L, Henry GA, Whittmore JC, Enders B, Mawby DI, Rohrbach B. Serum cortisol concentrations in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism and atypical hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2015;29:193-9.
- Huang HP, Yang HL, Liang SL, Lien YH, Chen KY. Iatrogenic hyperadrenocorticism in 28 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1999;35:200-7.
- Behrend EN, Kooistra HS, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JC. Diagnosis of spontaneous canine hyperadrenocorticism: 2012 ACVIM Consensus Statement (Small Animal). *J Vet Intern Med.* 2013;27:1292-304.
- Zur G, White SD. Hyperadrenocorticism in 10 dogs with skin lesions as the only presenting clinical signs. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2011;47:419-27.
- van Vonderen IK, Kooistra HS, Rijnberk A. Influence of veterinary care on the urinary corticoid:creatinine ratio in dogs. *J Vet Intern Med.* 1998;12:431-5.
- Mueller C, Sieber-Ruckstuhl N, Wenger M, Kaser-Hotz B, Reusch CE. Low-dose dexamethasone test with "inverse" results: a possible new pattern of cortisol response. *Vet Rec.* 2006;159:489-91.
- Reusch CE, Feldman EC. Canine hyperadrenocorticism due to adrenocortical neoplasia: pretreatment evaluation of 41 dogs. *J Vet Intern Med.* 1991;5:3-10.
- Kaplan AJ, Peterson ME, Kemppainen RJ. Effects of disease on the results of diagnostic tests for use in detecting hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1995;207:445-51.
- Müller PB, Wolfsheimer KJ, Taboada J, Hosgood G, Partington BP, Gaschen FP. Effects of long-term phenobarbital treatment on the thyroid and adrenal axis and adrenal function tests in dogs. *J Vet Intern Med.* 2000;14:157-64.
- Ginel PJ, Sileo MT, Blanco B, Garfia B, Quintavalla F. Evaluation of serum concentrations of cortisol and sex hormones of adrenal gland origin after stimulation with two synthetic ACTH preparations in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2012;73:237-41.
- Sieber-Ruckstuhl N, Burkhardt W, Hofer-Inteeworn N, Riond B, Rast I, Hofmann-Lehmann R ym. Cortisol response in healthy and diseased dogs after stimulation with a depot formulation of synthetic ACTH. *J Vet Intern Med.* 2015;29:1541-6.
- Ristic JME, Ramsey IK, Heath E, Evans HJ, Herrtage ME. The Use of 17-hydroxyprogesterone in the diagnosis of canine hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2002;16:433-9.
- Monroe WE, Panciera DL, Zimmerman KL. Concentrations of noncortisol adrenal steroids in response to acth in dogs with adrenal-dependent hyperadrenocorticism, pituitary-dependent hyperadrenocorticism, and nonadrenal illness. *J Vet Intern Med.* 2012;26:945-52.
- Kemppainen RJ, Sartin JL. Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *J Endocrinol.* 1984;103:219-26.
- European Society of Veterinary Endocrinology [koti-sivu internetissä]. [päivitetty marraskuu 2018]. <https://esve.org/esve/eve-qas/default.aspx>.
- Rodríguez Piñeiro M, Benckekroun G, Fornel-Thibaud D, Maurey-Guenec C, Garnier F, Rosenberg D. Accuracy of an adrenocorticotrophic hormone (ACTH) immunoluminometric assay for differentiating ACTH-dependent from ACTH-independent hyperadrenocorticism in dogs. *J Vet Intern Med.* 2009;23:850-5.
- Feldman EC, Nelson RW, Feldman MS. Use of low- and high-dose dexamethasone tests for distinguishing pituitary-dependent from adrenal tumor hyperadrenocorticism in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1996;209:772-5.
- Grooters AM, Biller DS, Theisen SK, Miyabayashi T. Ultrasonographic characteristics of the adrenal glands in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism: Comparison with normal dogs. *J Vet Intern Med.* 1996;10:110-5.
- Pagani E, Tursi M, Lorenzi C, Tarducci A, Bruno B, Borgogno Mondino EC ym. Ultrasonographic features of adrenal gland lesions in dogs can aid in diagnosis. *BMC Vet Res.* 2016;12:267.
- Kooistra HS, Voorhout G, Mol JA, Rijnberk A. Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Endocrinol.* 1997;152:387-94.
- van der Vlugt-Meijer, Roselinda H, Meij BP, van den Ingh, Ted SGAM, Rijnberk A ym. Dynamic computed tomography of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 2003;17:773-80.
- Kim K, Han S, Jeon K, Kim H, Li Q, Ryu M ym. Clinical relationship between cholestatic disease and pituitary-dependent hyperadrenocorticism in dogs: a retrospective case series. *J Vet Intern Med.* 2017;31:335-42.
- Lulich JP, Osborne CA, Thumchai R, Lekcharoensuk C, Ulrich LK, Koehler LA ym. Epidemiology of canine calcium oxalate uroliths. Identifying risk factors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1999;29:113-22.
- Miceli DD, Pignataro OP, Castillo V. Concurrent hyperadrenocorticism and diabetes mellitus in dogs. *Res Vet Sci.* 2017;115:425-31.

Artikkelin koko lähdeluettelo on verkossa Eläinlääkärilehden kohdalla sivulla Verko-koaineistoa paperilehteen; [www.sell.fi/elainlaakarilehti](http://www.sell.fi/elainlaakarilehti).

## KIRJOITTAJEN OSOITTEET

Varpu Kupiainen, ELL, Omaeläinsairaa-la Mevet, Höyläämötie 5, 00380 Helsinki [varpu.kupiainen@finnet.fi](mailto:varpu.kupiainen@finnet.fi)

Artikkeli on osa kirjoittajan erikoistumiskoulutusohjelmaa.

Susanne Kilpinen, ELT, pieneläinsairauksien erikoiseläinlääkäri, kliininen opettaja, Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto